



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2014

CME. Grampositives toxisches Schocksyndrom

Huser, Mélanie C ; Meindl-Fridez, Claudine ; Zinkernagel, Annelies S

DOI: <https://doi.org/10.1024/1661-8157/a001817>

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-102111>

Journal Article

Accepted Version

Originally published at:

Huser, Mélanie C; Meindl-Fridez, Claudine; Zinkernagel, Annelies S (2014). CME. Grampositives toxisches Schocksyndrom. Praxis, 103(22):1293-1301.

DOI: <https://doi.org/10.1024/1661-8157/a001817>

Grampositive Toxische Schock Syndrome

Definition: Das Schock Syndrom (TSS) ist ein akut auftretendes, fulminant verlaufendes Krankheitsbild, das über Toxine vermittelt wird und häufig im Schock mit Multiorganversagen endet. Eine zentrale Rolle spielen bakterielle Toxine, welche als Superantigene die Fähigkeit besitzen, eine überschüssende Zytokinproduktion zu induzieren. Dies resultiert in einem kapillären *leak* mit konsekutiver arterieller Hypotonie und verschiedenen Organdysfunktionen. Das TSS wird hauptsächlich durch *Staphylococcus* spp. und *Streptococcus* spp. verursacht. Bei den Staphylokokken-TSS unterscheidet man zwischen Tampon-assoziierten menstruellen und nicht-menstruellen Staphylokokken-TSS. Das TSS wird häufig unterdiagnostiziert. Da es jedoch unbehandelt innert kurzer Zeit letal verläuft, ist die frühzeitige korrekte Diagnosestellung und Therapie entscheidend.

Circa 50% aller septischen Krankheitsbilder werden in den USA durch grampositive Infektionen verursacht [1]. Die grampositiven Bakterien *Staphylococcus aureus* oder *Streptococcus pyogenes* produzieren verschiedene Virulenzfaktoren, die den Bakterien erlauben, die Wirtserkennung und -elimination zu umgehen. Einer dieser Virulenzfaktoren sind bakterielle Superantigene, welche die T-Zellen aktivieren und dadurch zu einer überschüssenden Produktion von Zytokinen führen. Aufgrund der extrem raschen Progredienz der Erkrankung und somit der Notwendigkeit einer frühen, korrekten Diagnosestellung ist es wichtig, das Krankheitsbild mit dessen Epidemiologie, Pathophysiologie, Klinik und Management zu kennen.

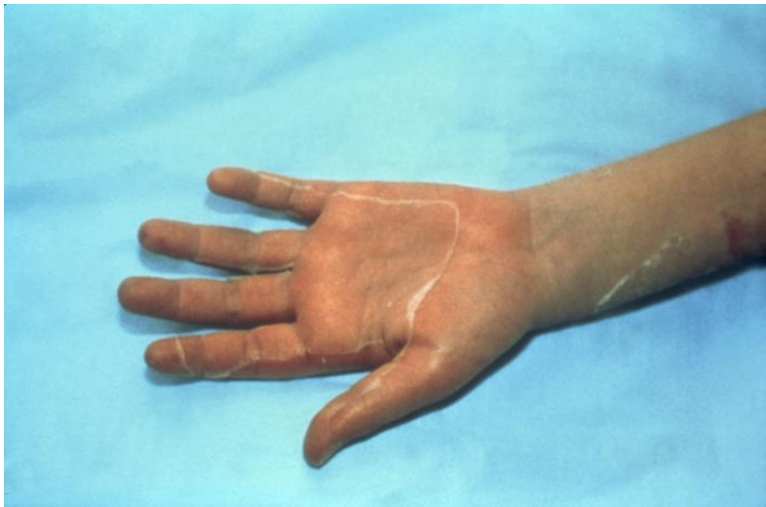


Abb. 1: Desquamation der linken Handfläche nach Toxischem Schock Syndrom

Mit freundlicher Genehmigung der Public Health Image Library (PHIL) des Centers of Disease Control

Im Artikel verwendete Abkürzungen

APZ	Antigen präsentierende Zelle
ARDS	<i>adult respiratory distress syndrome</i>
CDC	<i>Centers of Disease Control</i>
DIC	<i>Disseminated intravascular coagulopathy</i> = disseminierte intravasale Gerinnung
FIO ₂	inspiratorischer Sauerstoffanteil
GAS	Streptokokken der Gruppe A
IL	Interleukin
MHC	<i>Major histocompatibility complex</i>
MOF	<i>Multi organ failure</i> = Multiorganversagen
MRSA	Methicillin resistente <i>Staphylococcus aureus</i>
NSAR	Nicht-steroidale Antirheumatika
PO ₂	arterieller Sauerstoffpartialdruck
SEB	Streptokokken Enterotoxin B
Spp.	Spezies
TNF- α	Tumor Nekrose Faktor α
TSS	Toxisches Schock Syndrom
TSST-1	Toxisches Schock Syndrom Toxin 1



Epidemiologie und Pathophysiologie

Epidemiologie

Das TSS wird hauptsächlich durch *Staphylococcus* spp. und *Streptococcus* spp. verursacht. Beim Staphylokokken-TSS unterscheidet man zwischen einer menstruellen und einer nicht-menstruellen Form.

Anfang der 1980er Jahre wurde das menstruelle TSS erstmalig durch Todd et al. beschrieben und mit hochabsorbierenden Tampons bei jungen bisher gesunden Frauen assoziiert [2]. Die Inzidenz betrug damals 6.2-12.3 Fälle pro 100'000 Frauen im reproduktionsfähigen Alter [3]. Nach Änderung der Tamponproduktion und -anwendung kam es zu einer Regredienz auf 1/100'000 Einwohnerinnen.

Gesunde Frauen sind in ca. 1-5% mit *S. aureus* vaginal kolonialisiert [1] und die Benutzung von Tampons kann die Toxinbildung begünstigen. Ursächlich dafür wird die vermehrte Bindung von Magnesiumionen durch stark absorbierende Tampons und eine einfachere Produktion von Exotoxinen im magnesiumarmen Scheidenmilieu postuliert [4]. Ein menstruelles Staphylokokken-TSS wird diagnostiziert, wenn *S. aureus* vaginal nachweisbar ist und die Klinik während der Menstruation oder zwei Tage perimenstruell auftritt [5].

Das nicht-menstruelle Staphylokokken-TSS kann aus jeder primären Staphylokokken-Infektion oder durch kolonisierende toxinproduzierende *S. aureus* Stämme entstehen [1]. Die Infektionsherde beim nicht-menstruellen TSS verteilen sich mit 30% auf nicht-chirurgische Wunden, mit 27% auf postpartale oder nach einem Abort auftretende Infektionen, mit 18% auf chirurgische Wunden, mit 5.2% auf vaginale, nicht menstruationsassoziierte Infektionen und mit 6.2% auf verschiedene andere Infektionsquellen. In 13.6% der Fälle kann die Eintrittspforte nicht identifiziert werden [6].

Das Streptokokken-TSS durch *Streptococcus pyogenes* (auch bekannt als Streptokokken der Gruppe A, GAS) nach Weichteilinfektionen wurde erstmalig 1987 beschrieben [7]. Die Inzidenz liegt bei 1.5-5.2 Fällen pro 100'000 Einwohner, mit höherer Inzidenz bei fortgeschrittenem Alter und gewissen ethnischen Minoritäten [1]. Die häufigsten Präsentationen der invasiven GAS-Infektion sind Weichteilinfektionen (48%), Bakteriämien ohne primären Fokus (14%) und Pneumonien (11%) [8]. In 5-14.4% der Infektionen mit *Streptococcus pyogenes* entwickelt sich daraus ein TSS mit einer Mortalität von 36-43%. Eine neuere Studie aus 11 europäischen Ländern (Strep-EURO [09]) gibt eine Inzidenz des Streptokokken-TSS von 13% an nach beliebiger Primärinfektion mit Streptokokken, wobei sich bei der nekrotisierenden Faszitis eine deutlich höhere Inzidenz für das TSS zeigte (bis zu 50% der Fälle). Die 7-Tages-Mortalität von invasiven Streptokokken-Infektionen betrug 19%, mit einem Anstieg der Mortalität bei nekrotisierender Faszitis als Primärinfektion (mit letalem Ausgang in 32% der Fälle) sowie bei hohem Alter (Mortalität 56% bei den 70- bis 79-jährigen) [9].

Pathophysiologie

Essentiell bei der Entstehung des TSS sind die Bakterientoxine, welche als Superantigene eine exzessive T-Zell-Aktivierung hervorrufen, was zu einer massiven Zyto- und Chemokin-Ausschüttung führt. Bei einer normalen Immunantwort erkennen T-Zellen nur diejenigen Antigene, welche vorgängig durch akzessorische Zellen phagozytiert, prozessiert und anschliessend in der Antigenbindungsgrube des Haupthistokompatibilitätskomplexes (*major histocompatibility complex*) MHC-II eingelagert und an der Zelloberfläche präsentiert werden.

Superantigene umgehen diese HLA-limitierende Antigen- Prozessierung, indem sie die MHC Klasse-II-Moleküle direkt mit dem T-Zell Rezeptor verbinden. Typischerweise kommt es zu einer polyklonalen Aktivierung von >30% der T-Zellen, was zu einer Freisetzung von grossen Mengen an Zytokinen führt, auch bekannt als Zytokinsturm (Abb. 2).

Diese Ausschüttung verschiedener Mediatoren (u.a. IL-1, IL-6 und TNF) bewirkt u.a. eine periphere Vasodilatation und eine Kapillarleckage (*capillary leak*) mit Flüssigkeitsverschiebungen ins Interstitium mit daraus resultierender arterieller Hypotonie.

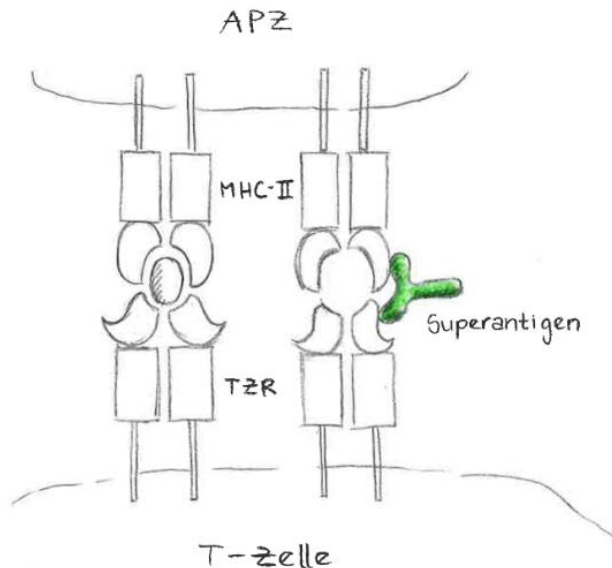


Abb. 2:

Links die normale Antigenpräsentation durch eine Antigen-präsentierende Zelle (APZ) mit Präsentation des Antigens via MHC-II Komplex, was zur Erkennung des Antigens durch die T-Zelle führt.

Rechts die Funktionsweise eines Superantigens: durch direkte Verbindung des MHC-II Komplexes mit dem T-Zell-Rezeptor wird die T-Zelle direkt stimuliert.

© Theres Indermaur, Schweiz.

Das Staphylokokken- wie auch das Streptokokken-TSS sind Superantigen-vermittelt. Das Staphylokokken-TSS entsteht typischerweise aus einer lokalisierten Infektion mit resultierender Superantigen-Ausschüttung in den Blutkreislauf. Im Gegensatz findet man beim Streptokokken-TSS häufiger eine invasive Streptokokken-Infektion mit Bakteriämie [5].

Beim **Staphylokokken-TSS** spielt das TSST-1 eine zentrale Rolle. Beim menstruellen Staphylokokken-TSS ist TSST-1 in 95% der Fälle nachweisbar und beim nicht-menstruellen in 50% der Fälle [1]. Die anderen Fälle werden mehrheitlich durch das Staphylokokken Enterotoxin B (SEB) und weitere Enterotoxine verursacht [1]. Bei 80-90% der Erwachsenen finden sich Antikörper gegen TSST-1, wahrscheinlich entstanden durch Exposition einer geringen Menge von toxinproduzierenden *S. aureus*, beispielsweise über nasale oder vaginale Kolonisation. Ein fehlender Antikörperschutz gegen TSST-1 ist ein Risikofaktor für die Entwicklung eines TSS.

Das **Streptokokken-TSS** geht häufig mit einer Bakteriämie und zusätzlicher Superantigen-Exposition einher. Das Exotoxin A wurde in 60-90% der Streptokokken-TSS in Europa, Nordamerika und Australien nachgewiesen [10] und scheint für die polyklonale Aktivierung der T-Zellen relevant zu sein. Als Risikofaktoren für das Streptokokken-TSS wurden Bagateltraumata mit darauffolgenden Hämatomen, Operationen, vorangehende

Virusinfektionen (insbesondere Varizellen oder Influenza) sowie der Gebrauch von nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) identifiziert.



Klinik, Diagnosekriterien und Differenzialdiagnosen

Klinik

Die Diagnose des TSS wird klinisch gestellt. Charakteristisch dafür ist ein akut auftretendes, rasch progredientes Krankheitsbild, das mit arterieller Hypotonie assoziiert ist, zudem häufig mit Fieber einhergeht und in *einem multi organ failure* (MOF) mit septischer Kardiomyopathie, akutem respiratorischen Versagen, DIC oder akutem Nierenversagen resultiert.

Abbildung 3 zeigt eine schematische Darstellung der verschiedenen TSS.

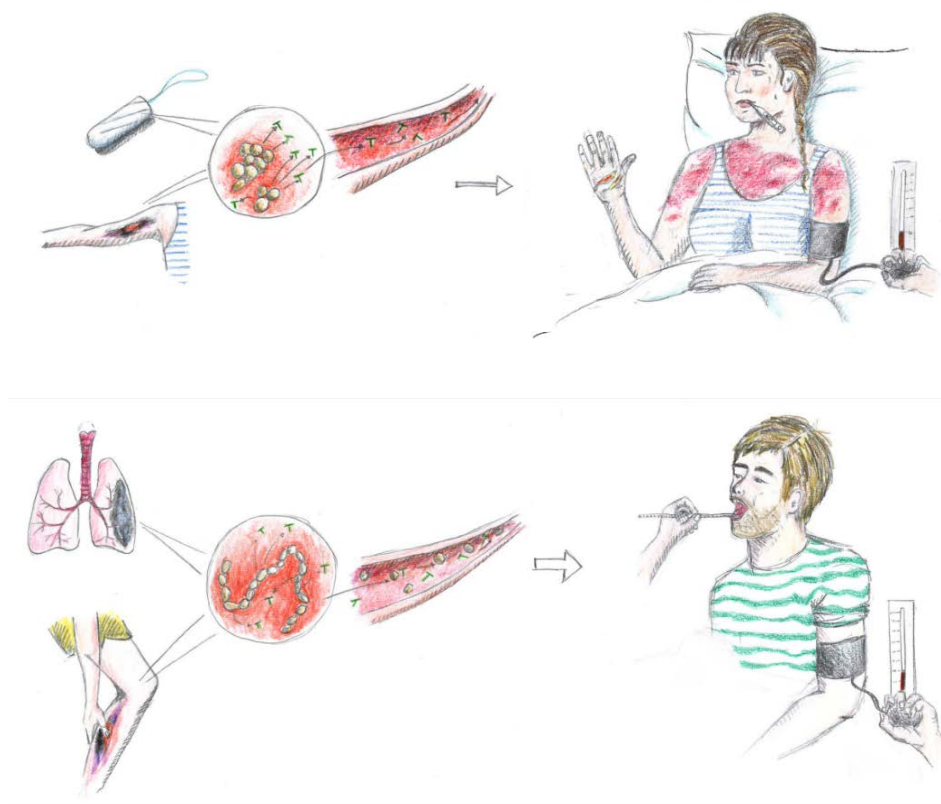


Abb. 3: Oben der Verlauf eines Staphylokokken-TSS mit Infektion beispielsweise über ein Tampon oder einen Weichteilinfekt, Ausschüttung der Toxine in die Blutbahn und resultierender arterieller Hypotonie, Fieber, Exanthem und Desquamation.

Unten der Verlauf eines Streptokokken-TSS mit Infektion beispielsweise über eine Pneumonie oder einen Weichteilinfekt, mit Bakteriämie und Toxinausschüttung und resultierender arterieller Hypotonie sowie Nachweis von Streptokokken in einem Körpersekret.

© Theres Indermaur, Schweiz.

Diagnosekriterien

Tabellen 1 und 2 zeigen die Kriterien der CDC für ein TSS in Abhängigkeit des jeweiligen Erregers.

Hauptkriterien (alle Kriterien müssen zutreffen)
1. Fieber $>38.9^{\circ}\text{C}$
2. Erythem oder Exanthem - diffuse makuläre Erythrodermie
3. Desquamation - 1-2 Wochen nach Krankheitsbeginn, insbesondere an Füßen und Händen
4. Arterielle Hypotension - systolischer Blutdruck $\leq 90\text{mmHg}$ bei Erwachsenen
Nebenkriterien
5. Beteiligung dreier oder mehrerer folgender Organsysteme <ul style="list-style-type: none"> - Gastrointestinale Beteiligung: Erbrechen oder Diarrhoe bei Beginn der Krankheit - Muskuläre Beteiligung: schwere Myalgie oder Creatin-Phosphokinase (CPK) 2-fach über oberem Grenzwert - Schleimhautbeteiligung: vaginale, oropharyngeale oder konjunktivale Hyperämie - Renale Beteiligung: Harnstoff oder Kreatinin 2-fach über oberem Grenzwert - Hepatische Beteiligung: Totales Bilirubin 2-fach über dem oberen Grenzwert - Hämatologische Beteiligung: Thrombozyten $\leq 100 \times 10^9/\text{L}$ - Zentralnervöse Beteiligung: Desorientiertheit oder alternierende Vigilanz ohne fokale neurologische Zeichen
6. Negative Resultate (sofern untersucht) in <ul style="list-style-type: none"> - Blutkultur, Rachenabstrich, Liquorkultur (Blutkultur darf positiv sein für <i>S. aureus</i>) - Serologien für Rocky Mountain spotted fever, Leptospirosen oder Masern
Klassifikation: <ul style="list-style-type: none"> - wahrscheinlich: Fall erfüllt Hauptkriterien plus 1 von 2 Nebenkriterien - definitiv: Fall erfüllt alle 6 Kriterien

Tab. 1: Klinische Definition des Staphylokokken-TSS [1, 5, 6].

1. Isolation von <i>S. pyogenes</i> <ul style="list-style-type: none"> a) aus einem normalerweise sterilen Umfeld (Blut, Liquor, Peritonealflüssigkeit, Gewebsbiopsie) b) aus einem unsterilen Umfeld (Pharynx, Vagina, Sputum)
2. Klinische Zeichen <ul style="list-style-type: none"> a) Arterielle Hypotension (systolischer Blutdruck $\leq 90\text{mmHg}$ bei Erwachsenen) b) Zwei oder mehr der folgenden Zeichen <ul style="list-style-type: none"> - Renale Beteiligung: Kreatinin $> 177\mu\text{mol/L}$ (entspricht $>2\text{mg/dL}$) - Koagulopathie: Thrombozyten $\leq 100 \times 10^9/\text{L}$ oder DIC - Hepatische Beteiligung: Alanin-Aminotransferase, Aspartat-Aminotransferase oder totales Bilirubin 2-fach über dem oberen Grenzwert - Pulmonale Beteiligung: ARDS - Generalisiertes, erythematöses, makuläres Exanthem mit eventuell Desquamation - Weichteilnekrose, inkl. nekrotisierender Faszitis, Myositis oder Gangrän
Klassifikation: <ul style="list-style-type: none"> - wahrscheinlich: Fall erfüllt 1b und 2 (a und b) bei fehlender anderer Ursache für Krankheit - definitiv: Fall erfüllt 1a und 2(a und b)

Tab. 2: Klinische Definition des Streptokokken-TSS [1, 5, 6].

Das **Staphylokokken-TSS** präsentiert sich abrupt mit grippeartigen Prodromi bestehend aus Fieber, gastrointestinalen Beschwerden und schwerer Myalgie gefolgt von enzephalopathischen Zeichen wie Konfusion, Lethargie oder Agitation. Häufig ist bereits anfänglich eine Hypovolämie vorhanden. Der Infektfokus ist, wenn identifizierbar, meist oberflächlich lokalisiert. Das TSS kann aber auch infolge einer Verbrennung, Operationswunde oder eines Fremdkörpers auftreten. Typisch ist in einer späteren Phase eine Desquamation der Haut, welche meist erst 10-21 Tage nach Infektion eintritt (siehe Abb. 1). Die Blutkulturen sind in weniger als 5% positiv [1].

Die klinische Präsentation des menstruellen und nicht-menstruellen Staphylokokken-TSS ist identisch. Bei über 95% der Patientinnen mit menstruellem TSS beginnt die Krankheit während der Menstruation. Fieber und Ausschlag sind vor allem während des Krankheitsbeginns vorhanden. Das postoperative nicht-menstruelle Staphylokokken-TSS tritt meist innert 48h nach dem Eingriff auf und in vielen Fällen fehlen klinische Hinweise auf einen Wundinfekt. Nach Beginn der Symptome schreitet die Erkrankung rasch voran mit Zeichen des MOF bereits 8-12 Stunden später [1].

Aufgrund des oft fulminanten Verlaufs muss angesichts der relativ hohen Letalität differenzialdiagnostisch immer ein TSS in Betracht gezogen werden - auch wenn bei den ersten Symptomen noch nicht alle Hauptkriterien erfüllt sind (Tabelle 1). Dasselbe gilt für post-operative Patienten im septischen Schock.

Es existieren keine routinemässig anwendbaren Labortests. Der Nachweis von TSST-1 mittels *polymerase chain reaction* wird angeboten [6].

Das **Streptokokken-TSS** entsteht meist aus tieferen Wundinfekten wie nekrotisierende Faszitis, Zellulitis und Myositis und einer daraus resultierenden Bakteriämie. Häufig suchen die Patienten aufgrund starker Schmerzen eine medizinische Einrichtung auf. Grippeartige Prodromi mit Fieber, Halsschmerzen, zervikaler Lymphadenopathie und gastrointestinalen Beschwerden treten bei 20% der Patienten auf. Die initiale Verletzung kann ein stumpfes Trauma, eine Muskelzerrung, ein Hämatom oder ein Gelenkserguss sein. Eine sorgfältige Anamnese diesbezüglich ist essentiell.

In 60% der Fälle von Streptokokken-TSS sind die Blutkulturen positiv [1]. Die Diagnose eines Streptokokken-TSS ist gesichert, wenn GAS aus einer normalerweise sterilen Umgebung im Körper kultiviert werden können. Die Mortalität des Streptokokken-TSS ist viel höher als diejenige des Staphylokokken-TSS und wird bei assoziierter Myositis auf bis zu 80% geschätzt [1].

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung der verschiedenen Krankheitsbilder inklusive Inzidenz, Klinik und Letalität

	Staphylokokken-TSS		Streptokokken-TSS
	Menstruell	Nicht-menstruell	
Mittleres Alter	20-23 Jahre	27-30 Jahre	Alle Alterskategorien, v.a. Erwachsene
Inzidenz	1/100' 000	1/100' 000	3.8/100' 000
Letalität	1.8-2.8%	5%	36-43%
Toxinnachweis	TSST-1 in 95% der Fälle	TSST-1 in 50% der Fälle	Exotoxin A (60-90%)
Infektquelle	Vaginale Besiedlung durch toxinbildende Staphylokokken	Wunden, postpartal	Haut, Vagina oder Pharynx (in 45% nicht identifiziert)
Klinische Präsentation	2 Tage perimenstruell auftretendes Fieber mit Hypotension und Vomitus	Fieber >38.9°C, grippeartige Prodromi, arterielle Hypotension	Akut auftretende starke, meist muskuläre Schmerzen, arterielle Hypotension
Positive Blutkulturen	5%	5%	60%

Tabelle 3 Vergleich der Toxischen Shock Syndrome gemäss [1, 5, 6, 9]

Differenzialdiagnose

Die Differenzialdiagnose des TSS ist sehr breit und vor allem in der Initialphase schwierig von anderen Krankheiten abzugrenzen. Sie beinhaltet unter anderem bakterielle Sepsis, Anaphylaxie, Meningitis, Scharlach, Masern, Rocky Mountain spotted fever, Stevens-Johnson-Syndrom, Lyell-Syndrom, akute Gastroenteritis und Leptospirose [6]. Obwohl sich das Kawasaki-Syndrom mit ähnlichen klinischen Zeichen präsentiert (unter anderem der Desquamation von Händen und Füßen während der Rekonvaleszenz) geht ihm meist ein länger andauerndes Fieber voraus ohne begleitende Diarrhoe oder arterielle Hypotension [11].



Therapie

Supportive Therapie und Fokuskontrolle

Eine adäquate antimikrobielle Therapie muss sofort nach Abnahme von Blutkulturen erfolgen. Entscheidend ist auch die frühzeitige chirurgische Sanierung einer nekrotisierenden Faszitis oder einer Myositis. Häufig ist die zugrunde liegende Weichteilinfektion weitaus grösser als initial angenommen. Bei Frauen sollte eine vaginale Examination erfolgen und ein vorhandener Fremdkörper oder Tampon entfernt werden.

In Fällen von Multiorganversagen sind intensivmedizinischen Massnahmen (Volumentherapie, Vasopressoren, mechanische Ventilation, Dialyse) erforderlich.

Antimikrobielle Therapie

Kausal müssen Substanzen eingesetzt werden, die einerseits rasch bakterizid wirken und andererseits die Produktion von weiteren bakteriellen Toxinen inhibieren und neutralisieren.

Bis zur Identifizierung des Keimes und dessen Resistenzprüfung sollte die initiale Therapie einen Zellwandsynthesehemmer wie ein β -Laktam und einen bakteriostatischen Proteinsynthese-Inhibitor wie beispielsweise Clindamycin beinhalten. Dadurch wird eine rasche bakterizide Wirkung erzielt und zusätzlich die weitere Produktion von Superantigenen durch Hemmung der bakteriellen Proteinsynthese verhindert [1].

Proteinsynthese-Inhibitoren wirken zudem auf die stationären, sich nicht teilenden Bakterien. In Gebieten mit hohen MRSA-Raten wird an Stelle des β -Laktams ein Glycopeptid wie z.B. Vancomycin empfohlen.

Immunglobuline zielen ebenfalls drauf ab, die Toxine zu neutralisieren und sollten, insbesondere bei schweren Verläufen erwogen werden.

Fallbericht



Anamnese der Patientin

JL: Eine 37-jährige, bis anhin gesunde Patientin klagt gegen 13 Uhr erstmalig über leichte Unterbauchschmerzen. Im Laufe des Nachmittages Zunahme der Schmerzen und Auftreten von Schüttelfrost, daraufhin Aufsuchen der Notfallstation. Aktuell menstruierend, kein Gebrauch von Tampons.
PA: 2 Spontangeburt, sonst bland
SozA: verheiratet, 2 Kinder, Physiotherapeutin

Weg zur Diagnose/Kommentar

Typisch für das TSS sind eine kurze Anamnese mit plötzlichem Krankheitsbeginn und eine rapide Verschlechterung des Allgemeinzustandes.



Befunde der Patientin

Status
 37-jährige Patientin in reduziertem AZ und gutem EZ. BD 95/65mmHg, Puls 130/min, AF 14/min, Temp. 39.3°C. Regelmässige, reine, Herztöne, keine Nebengeräusche. Vesikuläres Atemgeräusch über allen Lungenfeldern. Gastrointestinal: Abdomen mit regelrechten Darmgeräuschen, generalisierter Abwehrspannung. Druckdolenz und Loslassschmerz im Unterbauch bds links > rechts. Nierenlogen bds. klopfindolent. Schonhaltung.

Weg zur Diagnose/Kommentar

Auffällig sind eine arterielle Hypotonie, Tachykardie, Fieber und Zeichen des akuten Abdomens.

Routinelabor

	16.20 Uhr	19.00Uhr	Normwerte
Leukozyten	10.2x10 ⁹ /l ↑	2.7x10 ⁹ /l	(3.0 – 9.6x10 ⁹ /l)
Neutrophile	8.9x10 ⁹ /l ↑	2.5x10 ⁹ /l	(1.4 – 8.0x10 ⁹ /l)
Thrombozyten	235x10 ⁹ /l	201x10 ⁹ /l	(143 – 400x10 ⁹ /l)
Hämoglobin	113g/l ↓	112g/l ↓	(117-153g/l)
Kalium	3.8 mmol/l		(3.3–4.5mmol/l)
Kreatinin	58 µmol/l		(62–106mmol/l)
CRP	<1 mg/dl	4mg/dl	(<5mmol/l)

Weitere Befunde (im Schockraum und Notfall-Operationssaal)

CT Abdomen: Keine freie Luft, diskret freie Flüssigkeit in abdomine. Unklare weichteildichte, scharf abgrenzbare Raumforderung im Uteruscorpus mit Vorwölbung ins Cavum uteri, DD Uterusmyom (mural/subserös), DD im Rahmen einer Endometritis.

Konsilium Gynäkologie: Abwehrspannung über dem gesamten Abdomen, DDo epigastrisch, suprasymphysär, Nierenlogen klopfindolent. Bimanuell kein Fremdkörper in der Scheide, wenig Blut, kein putrider Fluor, leichter Portio-Schiebeschmerz.

Diagnostische Laparoskopie, intraoperative Konversion zu diagnostischer Laparotomie: viel freie trübe Flüssigkeit im Abdomen ohne Hinweise auf Duodenal- oder Magenulcus, ohne Appendizitis oder Cholezystitis.

Weiterer Verlauf

Verlegung der hämodynamisch instabilen Patientin auf die Intensivstation, dort Stabilisierung mit Noradrenalin bis max. 50mcg/min und Dobutrex bis max. 300mcg/min. Bei unklarem Primärfokus initial Beginn mit Piperacillin/Tazobactam, Metronidazol und Doxycyclin bei möglichem Fitz-Hugh-Curtis Syndrom.

Diagnosen im Verlauf

- Beginnendes ARDS mit PO₂/FiO₂ < 200 und diffusen

Wichtig ist eine gynäkologische Abklärung mit Entfernen von allfälligen vaginalen Fremdkörpern. Klassischerweise erfolgen oftmals ausgiebige (auch invasive) Untersuchungen ohne wegweisende Befunde.

Der rapide Abfall der Leukozyten innert weniger Stunden mit zunehmender arterieller Hypotonie und Katecholaminpflichtigkeit spiegeln die Schwere der Erkrankung wider

Der Nachweis von GAS in der Blutkultur zusammen mit der arteriellen Hypotonie,

<ul style="list-style-type: none"> - bilateralen Infiltraten im Röntgen-Thorax - Koagulopathie - Septische Kardiopathie mit <i>low output</i>; initial zentralvenöse Sättigung 50%, global eingeschränkte EF um 40-45%, keine Vegetationen an den Klappen, leichte Mitralinsuffizienz - Nachweis von Streptokokken der Gruppe A aus den Blutkulturen, aus dem Douglas und im Abstrich der Tube 	dem ARDS und der Thrombopenie sind bezeichnend für ein Streptokokken-TSS.
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------



Therapie der Patienten/in

Nach Eintreffen der mikrobiologischen Befunde **Umstellung der antibiotischen Therapie auf Ceftriaxon und Clindamycin. Gabe von Immunglobulinen. Die End-Diagnose lautete somit:**

Sepsis bei Streptokokken-TSS bei unklarem Primärfokus

- 1/4 Blutkulturen: Nachweis von *S. pyogenes*
- Vaginalabstrich: Nachweis von *S. pyogenes*
- Multiorganversagen mit kardialer, pulmonaler und metabolischer Beteiligung.

Die Patientin konnte nach 8 Tagen von der Intensivstation auf die reguläre Bettenstation verlegt werden, von wo sie zwei Tage später in gutem Allgemeinzustand nach Hause entlassen wurde.



Fragen zum Toxischen Schock Syndrom

Frage 1

Das Toxische Schock Syndrom beinhaltet immer (Mehrfachauswahl möglich)

- a) Fieber
- b) Exanthem
- c) Renale Beteiligung
- d) Arterielle Hypotonie
- e) Hämatologische Beteiligung

Frage 2

**Die primäre Infektionsquelle für ein Toxisches Schock Syndrom kann sein:
(Mehrfachauswahl)**

- a) Chirurgische Wunde
- b) Panaritium
- c) Streptokokkenpharyngitis
- d) Vaginale Besiedlung
- e) Myositis

Frage 3

**Welcher der folgenden Aussagen zum Toxischen Schock Syndrom trifft zu?
(Mehrfachauswahl möglich)**

- a) Die Letalität des Streptokokken-TSS ist höher als die des Staphylokokken-TSS.
- b) Die Diagnose des TSS beinhaltet positive Blutkulturen.
- c) Die Inzidenz des TSS hat in den letzten Jahren zugenommen.
- d) Auslösender Faktor ist immer das Toxin TSST-1.
- e) Therapie der Wahl ist ein β -Laktam Antibiotikum plus Clindamycin.

Frage 4

1. Das Toxische Schock Syndrom hat besonders im Initialstadium eine breite Differenzialdiagnose weil

2. die vollständige Ausprägung des Krankheitsbildes meist erst im Verlauf auftritt.

- a) 1. richtig, 2. falsch
- b) 1. falsch, 2. richtig
- c) alles richtig
- d) alles falsch
- e) 1. richtig, 2. richtig, „weil“ falsch

Frage 5

Die Therapie des toxischen Schock Syndroms

(Mehrfachauswahl)

- a) Wird immer empirisch eingeleitet vor Erhalt der Kulturergebnisse
- b) Besteht aus der intravenösen Gabe von Vancomycin und Clindamycin
- c) Wird immer durch Immunglobuline ergänzt
- d) Bedarf eines frühzeitigen Einsatzes von Volumen und Katecholaminen
- e) Kann auch Plasmapreparation zur Toxinelimination beinhalten

Autoren

Dr. med. Mélanie C. Huser. Dr. med. Claudine Meindl-Fridez,

Klinik und Poliklinik für Innere Medizin, UniversitätsSpital Zürich

PD Dr. med. Annelies S. Zinkernagel

Klinik für Infektionskrankheiten und Spitalhygiene, UniversitätsSpital Zürich, Universität Zürich

Korrespondenzadressen

Dr. med. Claudine Meindl

Klinik und Poliklinik für Innere Medizin

UniversitätsSpital Zürich

Rämistrasse 100, 8091 Zürich

claudine.meindl@usz.ch

PD. Dr. med. Annelies Zinkernagel

Klinik für Infektionskrankheiten und Spitalhygiene

UniversitätsSpital Zürich

Rämistrasse 100, 8091 Zürich

annelies.zinkernagel@usz.ch

Bibliographie

- [1] Lappin E, Ferguson AJ: Gram-positive toxic shock syndromes. Lancet Infect Dis. 2009;9(5):281-90.
- [2] Todd J, Fishhaut M, Kapral P et al: Toxic-shock syndrome associated with phage-group-1 staphylococci. Lancet 1978; 2:1116-18.
- [3] Hajjeh RA, Reingold A, Weil A et al. Toxic shock syndrome in the United States: surveillance update 1979-1996. Emerg Infect Dis 1999; 5: 807-10.
- [4] Mills JT, Parsonnet J, Tsai YC et al: Control of production of toxic-shock-syndrome toxin-1 (TSST-1) by magnesium ion. J Infect Dis 1985; 151(6):1158-61.
- [5] Low DE: Toxic shock syndrome: major advances in pathogenesis, but not treatment. Crit Care Clin. 2013;29(3):651-75.
- [6] Lang C, Behnke H, Bittersohl J et al: Intensivmedizinische Besonderheiten beim toxischen Schocksyndrom („toxic-shock-syndrome“, TSS). Der Anaesthesist 2003;52:805-813.
- [7] Stevens DL, Tanner MH, Winship J, et al: Severe group A streptococcal infections associated with a toxic shock-like syndrome and scarlet fever toxin A. N Engl J Med 1989; 321(1):1-7.

- [8] Davis JP, Chesney PJ, Wand PJ et al. Toxic-shock syndrome: epidemiologic features, recurrence, risk factors and prevention. *N Engl J Med* 1980;303:1429-35.
- [9] Lamagni TL, Darenberg J, Luca-Harari B, et al. Epidemiology of severe *Streptococcus pyogenes* disease in Europe. *J Clin Microbiol* 2008; 46(7): 2359-67.
- [10] Proft T, Fraser JD. Streptococcal superantigens. *Chem Immunol Allergy* 2007; 93:1-23.
- [11] Prajapati BS, Prajapati RB. Toxic shock syndromes. *Pediatric Infectious Diseases* 2010;2(1):10-13.

Antworten zu den Fragen zum Toxischen Schock Syndrom aus PRAXIS Nr. ???

Frage 1

Richtig ist Antwort d)

- ad a) Gemäss CDC gehört Fieber $\geq 38.9^{\circ}\text{C}$ beim Staphylokokken-TSS zur klinischen Definition. Beim Streptokokken-TSS ist Fieber nicht obligat.
- ad b) Das Exanthem wird beim Staphylokokken-TSS ebenfalls als Hauptkriterium für die klinische Definition aufgeführt. Meist tritt es aber erst in der Rekonvaleszenz, also 7-10 Tage nach Krankheitsbeginn, auf. Beim Streptokokken-TSS ist es ein Nebenkriterium, es kann, muss aber nicht, auftreten.
- ad c) Eine renale Beteiligung ist sowohl beim Streptokokken-TSS wie auch beim Staphylokokken-TSS ein Nebenkriterium.
- ad d) Wie aus den Tabellen 1 und 2 hervorgeht ist, das einzig obligate Kriterium eines toxischen Schock Syndromes, das sowohl auf das Streptokokken-TSS wie auf das Staphylokokken-TSS zutrifft, eine arterielle Hypotension.
- ad e) Die hämatologische Beteiligung (mit Thrombopenie und ggf. DIC) ist bei beiden TSS ein Nebenkriterium.

Frage 2

Richtig sind alle Antworten

- ad a) Chirurgische Wunden sind eine häufige primäre Infektionsquelle sowohl für das Staphylokokken-TSS wie auch für das Streptokokken-TSS. Ein frühes Débridement ist essentiell.
- ad b) Jede Hautläsion kann eine Eintrittspforte für Staphylokokken sein, in seltenen Fällen resultiert daraus ein TSS.
- ad c) Auch die Streptokokkenpharyngitis kann in seltenen Fällen ein TSS als Komplikation haben.
- ad d) Die vaginale Besiedlung kann in Zusammenhang mit einem Tampon zu einem menstruellen TSS führen, jedoch auch ausserhalb der Menstruation kann die *S.aureus* Kolonisation zu einem nicht-menstruellen TSS führen.
- ad e) Die Myositis ist eine seltene Primärinfektion, die zu einem Streptokokken-TSS führen kann. Dehnt sich die Myositis weiter aus und entsteht daraus eine nekrotisierende Faszitis, steigt die Wahrscheinlichkeit für ein Streptokokken-TSS auf 50%.

Frage 3

Richtig sind die Antworten a) und e).

- ad a) Das Streptokokken-TSS ist zwar weniger häufig als das Staphylokokken-TSS, es hat aber mit bis zu 60% Letalität eine deutlich schlechtere Prognose als das Staphylokokken-TSS.
- ad b) Positive Blutkulturen werden in 60% der Fälle mit Streptokokken-TSS nachgewiesen, beim Staphylokokken-TSS gelingt der kulturelle Nachweis nur selten (5%). Der kulturelle Nachweis ist weder beim Streptokokken- noch beim Staphylokokken-TSS ein obligates Kriterium.
- ad c) Die Inzidenz des menstruellen Staphylokokken-TSS war Anfang der 1980er Jahre nach Einführung von hochabsorbierenden Tampons hoch. Nach Änderungen der Tampon-Zusammensetzung und Verkürzung der Verweildauer zeigte sich eine deutliche Reduktion der Inzidenz. Seither sind die Inzidenzraten stagnierend.

- ad d) Beim Staphylokokken-TSS ist das TSST-1 häufig ein auslösender Faktor. Beim Streptokokken-TSS spielt das Exotoxin A als Superantigen eine zentrale Rolle.
- ad e) Bis zum Erhalt der Blutkulturen wird nebst intensivmedizinischen Massnahmen eine empirische Therapie mit einem β -Laktam Antibiotikum zur Elimination des Bakteriums plus Clindamycin zur Toxinunterdrückung eingeleitet.

Frage 4

Richtig ist Antwort c)

Insbesondere im Initialstadium treffen meist noch nicht alle Kriterien zu. So tritt beispielsweise die typische Desquamation der Hände und Füße beim Staphylokokken-TSS erst 7-10 Tage nach Krankheitsbeginn auf. Wegen der breiten Differenzialdiagnose ist ein serologischer Ausschluss eines Rocky Mountain spotted fevers, einer Leptospirose und von Masern wichtig. Die antimikrobielle Therapie muss aufgrund des fulminanten Verlaufes empirisch eingeleitet werden.

Frage 5

Richtig sind Antworten a), d) und e).

- ad a) Die immediate Therapie ist für die Prognose des TSS entscheidend, daher muss sofort nach Entnahme der Kulturmedien mit der antibiotischen Therapie begonnen werden.
- ad b) Die Standard-Therapie umfasst ein β -Laktam und ein Lincosamin, beispielsweise Clindamycin. Vancomycin wird nur in Gegenden mit hoher Inzidenz von MRSA empfohlen.
- ad c) Die zusätzliche Gabe von Immunglobulinen sollte erwogen werden.
- ad d) Da bei den toxischen Schock Syndromen die arterielle Hypotonie dominiert und meist trotz Volumen- und Vasopressorengabe persistiert, ist eine frühzeitige supportive Therapie von essentieller Bedeutung.
- ad e) In seltenen Fällen wird auch eine Plasmapreparation durchgeführt.